

Paris 1971

UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE NÉCKER-ENFANTS MALADES

Année 1971

THÈSE

N°

POUR LE

117

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'état)

PAR

POULIOT Philippe, né le 12 août 1937 à Boulogne Billancourt

Interne des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

FORME FEBRILE ET CACHECTISANTE PURE DE SYMPATHOBLASTOME

Président : Monsieur R. MANDE Professeur

UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE NÉCKER-ENFANTS MALADES

Année 1971

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'état)

PAR

POULIOT Philippe, né le 12 août 1937 à Boulogne Billancourt
Interne des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

FORME FEBRILE ET CACHECTISANTE PURE DE SYMPATHOBLASTOME

Président : Monsieur R. MANDE Professeur



A mes parents et amis.

Professeur à la Faculté de Théologie de
Montpellier au Collège des Bernardins.

Il vous a fait l'honneur de presider votre messe à
l'occasion de l'inauguration de la nouvelle église.

A monsieur le Professeur R. MANDE

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades

Il nous a fait l'honneur de présider cette thèse ;
qu'il trouve ici l'expression de ma reconnaissance.

A monsieur le Professeur Agrégé PERELMAN

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse

En témoignage de ma reconnaissance et de mon attachement

A mes maîtres d'Internat dans les Hôpitaux de Paris

- Monsieur le Professeur J. LAFOURCADE
- Monsieur le Professeur H. LESTRADET
- Monsieur le Professeur J. GERBEAUX
- Monsieur le Docteur C. FAURE
- Monsieur le Professeur Agrégé SELIGMANN
- Monsieur le Professeur J. BERNARD
- Monsieur le Professeur J. MARIE
- Monsieur le Professeur P. ROYER

A mes autres maîtres dans les Hôpitaux :

- Monsieur le Docteur Sylvain BLONDIN
- Monsieur le Professeur R. HOUDART
- Monsieur le Professeur J. TURIAF
- Monsieur le Professeur G. BOUDIN
- Monsieur le Professeur M. GAULTIER
- Monsieur le Professeur A. LAMBLING
- Monsieur le Professeur H.E. BRISSAUD
- Monsieur le Docteur J.P. GUILLAUMIN
- Monsieur le Docteur J. GUILLEMIN
- Monsieur le Docteur J. VESLOT

A ceux qui ont bien voulu me communiquer les observations de leur malade :

- Mademoiselle le Docteur Odile SCHWEISGUTH
- Monsieur le Docteur BIENAYME

INTRODUCTION

Le sympathoblastome est une tumeur développée aux dépens du système nerveux végétatif. Il occupe la seconde place parmi les tumeurs malignes de l'enfant, après le néphroblastome. Cette tumeur est d'ailleurs avant tout une tumeur de l'enfant et plus particulièrement de la première enfance (bien qu'on puisse rarement le rencontrer chez l'adulte).

Théoriquement, partout où existent des éléments sympathiques peut prendre naissance un sympathome. Si la répartition du système sympathique dans l'organisme explique l'ubiquité des sympathomes, certaines localisations occupent en fait une place très prédominante :

- Abdomen et thorax principalement
- à un moindre degré, le cou et la tête
- Il existe enfin d'autres localisations plus rares.

Encore doit-on préciser que dans l'abdomen, deux types de tumeurs doivent être distingués :

- Les tumeurs surrénales qui représentent la majorité, sans prédisposition pour un côté, mais parfois bilatérales.
- Les autres sympathomes de l'espace rétropéritonéal, qui seraient développés aux dépens de la chaîne sympathique abdominale ou des plexus abdominaux profonds ou des paraganglions.

Dans le thorax : Il s'agit de tumeurs rétropleurales et paravertébrales siégeant dans le médiastin postérieur, présentant parfois des prolongements :

- soit vers le canal rachidien, en suivant les canaux rachidiens, et formant une tumeur en sablier.
- soit vers la base du cou.

A la tête et au cou : Les sympathomes représentent moins de 5 % des cas. Ils peuvent intéresser la chaîne sympathique ou des éléments

ganglionnaires (Sphéno-palatin etc...).

Les autres localisations sont plus rares : et il existe des cas où le siège de la tumeur primitive d'une métastase sympathique demeure introuvable. Il faut insister sur l'extraordinaire fréquence des métastases et la multiplicité de leur siège. Les métastases hépatiques et squelettiques représentent la majorité.

L'aspect clinique des sympathomes est donc fort varié, et souvent trompeur, d'autant que la tumeur est d'emblée métastatique, et que ces métastases peuvent être révélatrices. Vue son importance pour le diagnostic, nous allons faire un bref rappel des données actuelles du dosage des métabolites de catécholamines dans les urines.

Ces dosages ont une valeur diagnostique indiscutable puisque l'étude de l'élimination du V.M.A. dans l'urine d'enfants porteurs de diverses tumeurs (neuroblastome, ganglioneurone, autres tumeurs malignes) montre que seuls les neuroblastomes s'accompagnent d'une forte élimination de V.M.A. (supérieure à 10 gamma par milligramme de créatinine). Le dosage de l'acide vanilmandélique est augmenté dans la quasi totalité des neuroblastomes, mais il existe des formes sans augmentation des V.M.A., en particulier dans les périodes terminales de la maladie.

Il existe des cas où seule l'élimination de l'acide homovanillique (H.V.A) est augmentée ; ceci prouve la nécessité de faire ce dosage et de ne pas se contenter du seul dosage de l'acide vanilmandélique. La chromatographie sur papier permet de doser simultanément le V.M.A. et l'H.V.A., ce qui facilite grandement le travail. Ailleurs, on observe une augmentation isolée du V.M.A., sans augmentation de l'H.V.A.

D'une étude publiée par O. Schweisguth en 1968 (Journal of Pédiatric Surgery) il ressort que des niveaux autour de 30 microgrammes par milligramme de créatinine pour les V.M.A, et de 50 microgrammes par milligramme de créatinine, pour les H.V.A sont considérés comme pathologiques. Mais il est également précisé que sur ces 152 cas de neuro-

blastomes :

- dans 57 % des cas, il y avait une excrétion pathologique de VMA et HVA.

- dans 13 % des cas, il n'y avait d'élimination pathologique que pour les seuls H.V.A.

- dans 2 % des cas, il n'y avait d'élimination pathologique que pour les seuls V.M.A.

- et dans 11 % des cas, le taux d'élimination était normal aussi bien pour les V.M.A que pour les H.V.A. Parmi ces 16 cas 6 avaient une détermination anormalement élevée pour la DOPAMINE : 3 devinrent sécrétants au terme de l'évolution, et 3 eurent des valeurs à la limite supérieure de la normale pour les V.M.A et H.V.A, qui étaient probablement pathologiques. Cinq cas ne montrèrent aucun signe de sécrétion , mais seulement deux eurent une investigation complète pour beaucoup de métabolismes.

Les corrélations entre les formes cliniques et les excrétions sont insuffisantes. Il n'y a pas de relation évidente entre les taux d'excrétion et la masse de cellules tumorales, quoique le nombre de cellules sécrétantes soit impossible à estimer en raison de l'extension de la nécrose ou des hémorragies. Néanmoins, de petites tumeurs isolées ont habituellement des quantités modérées d'excrétion.

Jusqu'à présent; il ne semble pas avoir été fait d'étude concernant la vitesse de disparition des excrétions pathologiques, après une irradiation ou une extirpation chirurgicale de neuroblastome.

La surveillance après l'exérèse de ces tumeurs, suivie d'un traitement chimiothérapique, est capitale pour dépister toute récurrence.

Nous allons présenter un cas de sympathoblastome, dont la symptomatologie fut réduite pendant une période très prolongée (18 à 24 mois) à un état purement fébrile et cachectisant. Si les aspects cliniques du sympathoblastome sont souvent trompeurs, la symptomatologie se régularise généralement dans des délais assez courts.

Cette observation se singularise donc par sa sémiologie, absolument inhabituelle, et surtout inhabituellement durable.

Un tableau des examens complémentaires réalisés au cours de l'évolution de ce sympathoblastome, précède l'histoire clinique de la maladie.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Le 28 Aout 1969, l'enfant N.... Daryosche (né le 22 Octobre 1965) arrive de Téhéran, adressé au Professeur Julien Marie, par le Docteur Chayegan, pour fièvre évoluant depuis 18 à 24 mois, cachéxie, hépato-splénomégalie, anémie et sévère altération de l'état général.

Le début apparent des troubles se situe le 20 mars 1968, mais il semble bien avoir été précédé durant environ 6 mois par des poussées fébriles brèves n'ayant pas retenu l'attention.

En Mars 1968, le début des troubles est marqué par de la fièvre oscillante entre 38° et 40°C pendant une dizaine de jours. Cette fièvre était apparemment isolée, et fut attribuée à une "maladie virale". Aucun examen complémentaire ne fut fait, aucun traitement ne fut prescrit.

Dès lors, et jusqu'à l'hospitalisation aux Enfants-Malades, l'évolution peut être exposée selon trois chapitres :

- Le tableau clinique
- Les examens complémentaires
- Les diagnostics envisagés et les traitements prescrits.

I - Le tableau clinique fut toujours dominé par la fièvre, mais s'est enrichi progressivement d'autres manifestations.

Nous allons d'abord décrire l'aspect des épisodes fébriles, puis les autres manifestations associées, selon leur ordre chronologique.

DATE	HEMOGRAMME	V.S.	AUTRES EXAMENS
17.6.1968	GR : 4.600.000 GB : 10.900 PN : 60 % - P.E. : 1 % L : 33 % - M : 4 % "formes jeunes" : 2 %	50	- Radiographie pulmonaire : normale - Séro-diagnostic de Widal : négatif - Intra-dermo réaction : négative
3.7.1968	GR : 3.800.000 - Hb : 11 g GB : 10.200 PN : 48 % - PE : 3 % L : 36 % - M : 12 % Plasmocytes : 1 %		- Hématocrite : 32 % - Culat urinaire : normal
13.7.1968	GR : 4.760.000 - Hb : 85 % GB : 9.600 PN : 51 % - PE : 3 % L : 43 % - M : 3 %	50 - 100	- Hémaculture : négative - Protidémie : 75 g/l - Electrophorèse : Albumine : 34 % Globulines : $\alpha 1$: 6,9 % $\alpha 2$: 27,9 % β : 11,6 % γ : 18,6 %
22.7.1968			- Examen chronique et cytobactériologique des urines : normal - Examen des urines : normal

28.9.1968	GR : 3.800.000 - Hb : 62 % GB : 16.000 PN : 64 % - PE : 5 % L : 40 % - M : 5 %	125 - 133	- Séro-diagnostic de Wright : négatif
1.10.1968	Hb : 9,5 g GB : 12.400 PN : 50 % - E : 2 % L : 40 % - M : 6 % Plaquettes : 320.000		- Recherche de cellules LE : négative - Examen parasitologique des selles : négatif
16.10.1968	GR : 3.710.000 - Hb : 11,6 g GB : 7 200 PN : 60 % - PE : 0 % L : 32 % - M : 8 %	61 - 97	- Exploration hépatique normale (temps de Quick et taux de prothrombine ; Mac Lagan ; transaminases SGOT et SGPT). - Protides totaux : 70 g/l - Electrophorèse : Albumine : 54 % - Globulines 1 : 3,5 % 2 : 17 % : 9 % : 16,5 % - Antistreptolysines sériques : 100 unités - Culot urinaire : normal - Séro-diagnostic de Widal et de Wright : négatifs - Recherche d'hématozoaires : négative
21.10.1968	Hb : 9 g GB : 20.400 PN : 46 % - PE : 2 % L : 45 % - M : 3 %	110	- Phosphatases alcalines : 4,7 unités B - Transaminases : normales

23.10.1968	Hb : 8 g GB : 18.100 PN : 59 % - PE : 0 % L : 40 %	- Hématocrite : 32 % - Culture des urines : négative - Antistreptolysines sériques : 2.500 unités - C. Réactive Protéine : + - Latex : +	
20.1.1969		- Myélogramme : normal	
9.3.1969	Hb : 6,5 g	- Culot urinaire : normal	
10.4.1969	GB : 20.400 - PN : 46 %	- Culot urinaire : normal - Hémoculture : négative - Coproculture : protéus - A.S.L.O. : 2.500 unités - Intra-dermo réaction : négative	
6.8.1969	GB : 37.000 - PN : 60 % Plaquettes : 500.000	- Radiographie pulmonaire : normale	Accélérée

A) La fièvre a évolué par poussées, plus ou moins modifiées par la thérapeutique, si bien qu'il a été impossible d'établir en seconde intention, son profil exact ; néanmoins, on peut retenir :

- son caractère généralement oscillant lors des poussées, la température variant d'un jour à l'autre et dans la journée entre 37°C et plus de 40°C.

- sa résistance aux antibiotiques. les plus divers et sa sensibilité aux corticoides.

- Les antibiotiques prescrits furent très nombreux (chloromycétine, streptomycine, pénicilline, ampicilline, terramycine). Ils furent également inefficaces.

- Les périodes d'apyrexie absolue coïncident avec la corticothérapie.

- La fièvre oscillante fut donc permanente, les périodes d'apyrexie indépendantes de la corticothérapie étant relatives (aux dires du père).

B) A la fièvre, se sont progressivement associées des manifestations que nous nous efforcerons de décrire selon leur ordre d'apparition chronologique.

- L'anémie
- L'hépatosplénomégalie
- Altération de l'état général

L'anémie semble avoir été notée dès juillet 1968. Elle a évolué de façon irrégulière (cf. Les tableaux d'examens complémentaires), mais paraît bien être restée permanente quoique d'intensité variable.

L'hépatosplénomégalie a été notée en Juin 1968. Elle n'a pas été retrouvée en avril 1969 lors de l'hospitalisation à l'Hôpital de Téhéran. Elle est à nouveau constatée en Août 1969.

L'altération de l'état général mérite d'être précisée puisque c'est elle qui caractérise avec la fièvre cette forme clinique de sympatho-

blastome. Elle aboutit à une hypotrophie profonde, mais d'installation tardive.

En effet :

- En Juin 1968 (à l'âge de 2 ans 9 mois), l'enfant pesait 12,2 kg, mais ce poids relativement bas pour l'âge était en rapport avec la taille (PN : 14 kg).

- En Avril 1969 (à l'âge de 3 ans 6 mois), son poids était de 12 kg (PN : 15,4 kg) pour une taille de 88 cm (TN : 98,5 cm), soit un retard statural net, avec poids en rapport avec la taille. L'état général fut donc qualifié de "bon" lors de l'hospitalisation à Téhéran en Avril 1969.

- C'est entre Avril et Août 1969 que l'hypotrophie importante semble s'être installée et à son entrée dans le service du Professeur Julien Marie, à l'âge de 3 ans 9 mois, l'enfant pesait 11 kg.

D'autres faits pathologiques ont été observés :

- L'un mérite d'être retenu : un épisode diarrhéique et fébrile apparu le 7 Juin 1968. Le chloromphénicol aurait fait céder "rapidement" la diarrhée, alors qu'il semble avoir été sans action sur la fièvre.

- L'autre fait est plus obscur : deux épisodes de rétention d'urine en Juillet 1969, rapportés à une "lithiase uréthrale" qui fut alors opérée.

II - Les examens complémentaires : faits avant l'hospitalisation aux Enfants Malades sont indiqués par ordre chronologique dans un tableau établi avec les données communiquées.

Nous avons reçu le compte-rendu concernant :

- des hémogrammes
- des vitesses de sédimentation
- des hématocrites
- des myélogrammes
- des protidémies
- l'électrophorèse des protéines plasmatiques

- des sêro-diagnostic de Widal
- des hémocultures
- des examens bactériologiques des urines
- des sêro-diagnostic de Wright
- des antistreptolysines plasmatiques
- recherches d'hématozoaires
- exploration des fonctions hépatiques
- radiographies pulmonaires.

On peut tirer trois remarques de l'examen de ce tableau :

- 1) La négativité des investigations visant à identifier une infection ou une parasitose.
- 2) L'apparition à partir du 23 Octobre 1968 d'une hyperleucocytose franche.
- 3) La présence d'un syndrome inflammatoire dont témoignent :
 - l'accélération importante de la vitesse de sédimentation, non expliquée par la seule anémie
 - l'hyper-alpha-2-globulinémie.

III - Diagnostic envisagés et traitements : De multiples diagnostics furent envisagés impliquant chacun un traitement parfois particulier.

Dans un premier temps, une maladie infectieuse ou parasitaire fut envisagée :

- Fièvre typhoïde : avec chloramphénicol.
- Tuberculose : avec traitement par "NIDATON" (anti-tuberculeux commercialisé en Iran).
- Infection intestinale : avec différents antibiotiques intestinaux.
- Abscess amibien du foie : avec traitement d'Emétine.
- Infection urinaire.

Il est à noter qu'en Juillet-Aout 1968, l'enfant a reçu un corticoïde (nature et dose non précisées) ayant entraîné une chute thermique, avec reprise de la fièvre à l'arrêt du traitement.

Vers Octobre-Novembre 1968, l'éventualité d'une collagénose est envisagée ; l'enfant reçoit 30 mg/Jour de PREDONISONE, pendant 2 mois. Pendant cette prescription, la température a baissé, mais a remonté à l'arrêt de la corticothérapie.

En Avril 1969, lors d'une hospitalisation, le diagnostic d'arthrite rhumatoïde fut évoqué, L'enfant est traité, pendant un temps non précisé, par de la pénicilline (600 000 u/Jour) et de l'aspirine (1,5 g/J). Grâce à ce traitement la température a baissé, mais la vitesse de sédimentation serait restée élevée.

Devant la persistance de la fièvre, un traitement par ampicilline et terramycine est tenté en Avril 1969. Devant son échec, il est décidé d'adresser le malade au Professeur Julien Marie.

Avant de décrire l'hospitalisation aux Enfants-Malades, nous constatons que cet enfant avait fait l'objet de très nombreux examens cliniques et paracliniques, d'hypothèses diagnostiques les plus diverses et de thérapeutiques dont la liste est assez impressionnante. Nous avons donc schématisé ces 18-24 mois d'incertitude diagnostique, et cela d'autant plus qu'il nous a été difficile de reconstituer la chronologie précise des faits.

L'HOSPITALISATION AUX ENFANTS MALADES

Cette hospitalisation peut être, sur le plan du diagnostic, divisée en trois périodes :

1) La période des hypothèses allant du 28 Aout au 2 Septembre, pendant laquelle le tableau clinique était dominé par la cachexie fébrile.

2) La période tumorale, pendant laquelle la radiographie fut l'examen capital.

3) Puis la période des certitudes avec découverte lors d'une intervention d'une tumeur d'aspect neurogène.

I - La période des hypothèses va du 28 Aout au 2 Septembre.

A) Le tableau clinique pendant cette période de quelques jours est nettement dominé par la fièvre, l'altération de l'état général et l'anémie.

- La fièvre est quotidienne, oscillante ; la température souvent normale ou subnormale au réveil, s'élève dans la journée et atteint en règle 40°C vers 18 heures, et cela malgré l'aspirine.

- L'altération de l'état général est importante :

- L'hypotrophie est considérable. Chez cet enfant de 3 ans et 10 mois, la taille est de 91 cms et le poids de 11 kg. Le pennisule adipeux est nul et les masses musculaires des membres sont quasi-inesistantes. Cette maigreur contraste avec l'abdomen qui est volumineux.

- L'abdomen est souple, légèrement météorisé. La rate paraît augmentée de volume, débordant de 3 cms le rebord costal. Sa consistance est ferme. Le foie est nettement palpable, mais il semble plus abaissé que véritablement gros (9 cms sur la ligne mamélonaire) ; sa consistance est normale.

- Fait capital, aucune masse abdominale n'est palpée et les fosses lombaires sont libres.

- Il existe de nombreuses adénopathies périphériques, petites et molles, pratiquement dans tous les territoires.

- Le reste de l'examen est normal :
 - Rien n'est trouvé à l'auscultation cardio-pulmonaire.
 - Les organes génitaux externes sont normaux
 - Les téguments sont normaux
 - Rien d'anormal n'est trouvé à l'examen neurologique.

B) Les examens complémentaires : très peu de temps après l'examen, le laboratoire met en évidence des anomalies dont on retient :

- L'anémie
- L'hyperleucocytose
- Le syndrome inflammatoire patent.
- Alors que d'autres examens négatifs éliminent toute une série de diagnostics.

L'hémogramme : met en évidence une forte hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile, ainsi qu'une anémie très hypochrome et hyposidérémique.

- Le taux d'hématies est de 3 millions, avec 4,3 g d'hémoglobine et 2,4 % de réticulocytes.

- Le taux des leucocytes est de 17 000 avec 76 % de polynucléaires neutrophiles, 5 % de lymphocytes, 15 % de monocytes et 4 % de plasmocytes.

Le myélogramme est normal.

Le fer sérique est de 50 %

Il existe un syndrome inflammatoire patent :

- La vitesse de sédimentation atteint 163 mn à la première heure, 166 mn à la seconde.

- cela pour une protidémie de 68,5 g/l. L'électrophorèse montre une nette augmentation des globulines (Albumine : 33,5 %
alpha 1-globulines : 10,5 %; Alpha-2-globulines : 16 % ; bêta-globulines :

13,5 % ; Gamma-globulines : 26,5 %).

- L'immuno-électrophorèse met en évidence une nette diminution des albumines, une nette augmentation des alpha-2-globulines (heptoglobine et alpha-2-M). Une forte augmentation des IgG, IgA et IgM globulines.

- Il faut signaler une élévation de la fibrinémie, qui atteint 12,8 grammes pour 1000.

- Enfin, les tests de floculation (Heinger, Mac Lagen) sont nettement positifs.

D'autres examens tirent leur intérêt de leur négativité, surtout :

- Hémocultures, séro-diagnostics (typhoïde, typhi-murium et brucellose), gouttes épaisses, se sont révélés négatifs.

- Ionogrammes sanguins, glycémie, calcémie, phosphore, taux des phosphatases alcalines sont normaux.

- Il faut noter le taux bas des lipides (1,7 g/L) et du cholestérol.

- L'urée sanguine est à 0,15 g/l

- Le culot urinaire est normal

- Une protéinurie a été retrouvée à 0,5 g/l puis à 0,20 g/l.

- L'exploration fonctionnelle hépatique (bilirubine, complexe prothrombique, transaminases) a été normale.

- Dans les selles, aucun parasite ne fut décelé. La recherche de sang y fut négative.

- La recherche de cellules LE a été négative, ainsi que les tests tuberculiniques.

C) Les hypothèses diagnostiques :

Au bout de quelques jours d'hospitalisation, en présence de ces données cliniques et biologiques où dominaient :

- cachéxie d'apparition récente
- état fébrile remontant à plus de 18 mois avec signes inflammatoires intenses et anémie
- splénomégalie

Diverses hypothèses furent envisagées :

1) Le premier diagnostic fut celui d'une suppuration profonde à séméiologie modifiée par les multiples antibiotiques administrés par les corticoides. Cette suppuration profonde en serait au stade de la chronicité avec réaction fibreuse. Une telle hypothèse pourrait expliquer l'anémie, la splénomégalie et la cachéxie.

2) D'autres affections furent évoquées :

- Maladie de Hodgkin ou autre hémopathie maligne, très peu vraisemblables.
- Maladie infectieuse (tuberculose, salmonellose, brucellose) contre lesquelles plaident les réactions sérologiques.
- Collagénose, notamment arthrite rhumatoïde, en faveur de laquelle ne militait aucun fait positif indiscutable.
- Enfin, par esprit de système, fut évoquée une tumeur profonde, en l'occurrence un sympathoblastome. Mais, cette éventualité parut plus académique que vraisemblable, et il ne fut pas réalisé de dosage de V.M.A et d'H.V.A.

II - La période tumorale :

Le diagnostic le plus probable étant celui de suppuration profonde, diverses investigations radiologiques furent entreprises pour la localiser.

A) Dans un premier temps furent obtenues une étude radiologique du squelette et une urographie intraveineuse. Le compte-rendu du radiologiste (Pr. Lefebvre) fut le suivant :

- squelette : ostéoporose avec élargissement des spon-

gieuses. Rapport cortico-diaphysaire au tibia : 2,5/12. Retard de maturation : 2,5/3,8. Il n'est trouvé sur l'examen radiologique du squelette aucune trace de métastase osseuse.

- Le cliché de l'abdomen montre une hépatosplénomégalie et des reins volumineux. (RD : 110-75 ; RG : 110-65 ; donc + 2 d.s).

- L'urographie intraveineuse montre une sécrétion bilatérale et précoce, mais il existe une anomalie morphologique, la partie supérieure du rein gauche est déplacée vers la gauche, et le calice supérieur gauche est moins opacifié que les deux autres.

Les deux uretères sont rapprochés de la ligne médiane au regard de L₃-L₄, surtout l'uretère gauche qui semble moulé sur une masse para-urétérale.

Il existe une légère incurvation du rachis lombaire vers la gauche. Les bords du ne sont pas visibles.

Tout se passe comme s'il existait une masse ligieuse entre le rein, le rachis et l'uretère du côté gauche.

Au terme de cet examen, il parut donc nécessaire de faire une aortographie.

B) Dans un second temps, furent faites une aortographie abdominale et une aortographie sélective rénale gauche (le 4.IX.1969). Le compte-rendu du Pr. Lefebvre est le suivant :

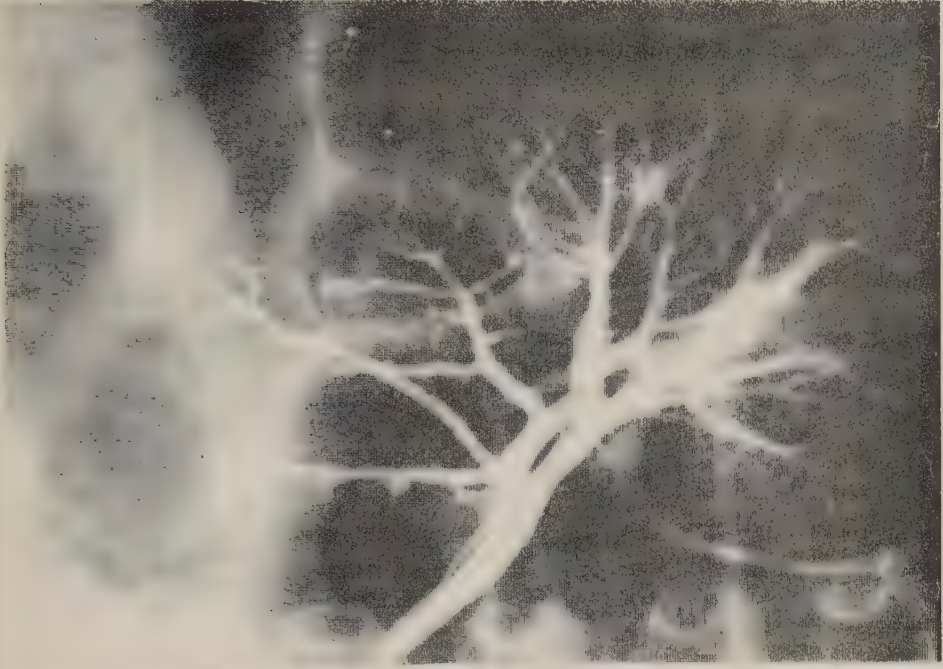
1) Sur l'aortographie globale : les deux reins sont volumineux. L'artère rénale gauche donne des collatérales pour le pôle supérieur qui sont tendues, comme s'il existait une masse les allongeant. L'artère splénique est soulevée, la rate est volumineuse.

2) L'artériographie rénale sélective gauche montre un gros rein non écarté du rachis avec une parenchymographie homogène. On retrouve l'aspect anormale des artères polaires supérieures.

Le Pr. Lefebvre évoque un abcès du pôle supérieur du rein gauche.



Arteriographie rénale sélective au
temps parenchymateux.



Arteriographie rénale sélective au
temps artériolaire.



Urographie intra-veineuse, montrant le
refoulement en bas et en dehors du
pôle supérieur du rein gauche.

C) Dans un troisième temps (le 9.IX.1969) fut faite une étude du transit digestif par le Dr Fortier-Beaulieu. Le compte-rendu est le suivant :

- 1) Oesophage : normal. Absence de varices.
- 2) Estomac : refoulé en avant et à gauche, par une masse pouvant siéger dans l'arrière cavité des épiploons ou dans la région pancréatique. En outre, il existe une opacité inter-gastrophrénique antérieure gauche pouvant correspondre au lobe du foie ou à une collection en continuité avec la collection postérieure.
- 3) Grêle : transit rapide objectivant un grêle normal et un colon opacifié à 2 H 40, globalement abaissé.

Au terme de cette seconde étape, on arrivait donc au diagnostic d'une "masse" de l'arrière cavité des épiploons ou de la région pancréatique, déplaçant le rein, dont la nature suppurée avec réaction fibreuse nous paraissait vraisemblable, et dont le point de départ restait inconnu.

Une scintigraphie hépatique fut faite le 11.IX.1969 (Pr. Vallée) et s'avère normale.

Il fut alors décidé de confier le malade au chirurgien, le Dr Bienaymé, pour exploration.

III - La période des certitudes

L'intervention eut lieu le 12.IX.1969 par le Dr Bienaymé dont nous reproduisons le compte rendu opératoire.

LAPAROTOMIE EXPLORATRICE :

Incision médiane sus-ombilicale. La cavité abdominale est libre, il existe une volumineuse masse postérieure, pré-rachidienne s'étendant dans l'hypocondre gauche. Ouverture de l'arrière cavité des épiploons, décollement du colon gauche.

La masse a le volume du poing ; c'est manifestement une tumeur neurogène. Vers le haut, elle soulève le pédicule splénique à la rate, dont on peut toutefois la séparer. Vers le bas, elle englobe complètement le pédicule rénal gauche, la dissection est ici impossible et il est nécessaire de sacrifier le rein gauche. Ce rein est volumineux, oedémateux, mou. Vers la ligne médiane, la tumeur s'arrête au bord gauche du rachis. Il existe devant la ligne médiane quelques petits ganglions qui sont prélevés isolément.

On parvient au total à une exérèse apparemment complète. L'exploration de la cavité abdominale ne montre pas de métastases, le foie en particulier est indemne, l'intestin est normal, ainsi que tous les mésos et les épiploons.

Ainsi arrivait-on au diagnostic de tumeur neurogène, sympathoblastome très probablement, et c'est pourquoi les urines furent recueillies dès après l'exérèse pour dosage (quelque peu tardif) des V.M.A et H.V.A :

- V.M.A : 18 microgrammes/mg de créatinine, soit 0,5 mg/24h.
- H.V.A : 28 microgrammes/mg de créatinine, soit 0,75 mg/24h.

L'EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE (Dr Watchi) :

affirme le diagnostic de ganglio-neuroblastome.

- Rein gauche congestif pesant 102 grammes. (N = 58); mais, il n'existe ni métastases rénales, ni thrombose pédiculaire.
- La tumeur est arrondie, rénitente, pesant 130 grammes, mesurant 7-5-5 cm. A la section, le tissu est ferme, aisé à couper, la tranche est homogène, ambrée, sans foyer de nécrose. On note cependant quelques punctuations jaunâtres et une zone centrale hyaline blanchâtre. Il n'existe pas de zone indurée.
- Un fragment de surrénale adhère à la tumeur, un gan-

gion du hile est violacé, infarci, sans image suspecte.

- A l'examen histologique, la tumeur est formée par un stroma assez lâche, parfois finement fébrillaire, qui est ponctué par une population cellulaire polymorphe.

Il existe :

- de petites cellules rondes, pratiquement dépourvues de cytoplasme, parfois groupées en nodules.

- des cellules dont le noyau est également petit, mais qui sont pourvues d'un cytoplasme d'abondance variable.

- Enfin de volumineuses cellules à gros noyaux, pourvues d'un volumineux nucléole. Ces cellules ont un cytoplasme acidophile mais aux colorations spéciales, elles ne semblent pas contenir des striations musculaires. Elles sont interprétées comme des cellules sympathiques matures ou en voie de maturation.

Il n'existe pas de monstruosité véritable.

- On note quelques tout petits foyers de nécrose calcifiée et au centre de la tumeur une vaste plage d'allure fibroblastique où la population cellulaire est beaucoup plus rare.

- La capsule tumorale ne semble pas envahie.

- La surrénale est normale.

Les ganglions du pédicule rénal dont l'un est le siège d'un infarctus hémorragique ne présentent pas de métastase.

Le rein est parsemé de zones de néphrite interstitielle de siège cortical sous-capsulaire. Dans ces foyers, on note une infiltration interstitielle par des cellules rondes lymphocytaires et un fibro-oedème interstitiel diffus, modéré. Les tubes sont en voie de régression atrophique. Un grand nombre d'entre eux est distendu, rempli par des cylindres acidophiles bordé par un épithélium plat.

Le parenchyme rénal en dehors de ces foyers est le siège d'une congestion apoplectique.

CONCLUSION : ganglio-neuroblastome. Foyers de néphrite interstitielle alternant avec des zones de congestion apoplectique où l'on note des signes de souffrance tubulaire.

IV - L'EVOLUTION est à considérer à deux époques :

- l'évolution immédiate
- l'évolution secondaire

1) Deux faits émaillèrent l'évolution immédiate :

- le retour à l'APYREXIE dès le lendemain de l'intervention.
- la survenue le 27.IX.1969, d'une occlusion sur bride nécessitant une nouvelle intervention dont les suites furent quelque peu agitées. (infection urinaire à *Protéus* ; épanchement pleural droit, suppuration de la plaie par une infection à staphylocoque).

2) Evolution secondaire

Après cette période post-opératoire, un nouveau bilan est pratiqué à partir du 14 Octobre 1969. Cliniquement, l'apyrexie se maintient en l'absence de tout traitement, l'état général semble s'améliorer encore que le poids ne soit que de 10,5 kg environ.

Le bilan biologique s'avère satisfaisant le 14 Octobre 1969 :

- Le taux des globules rouges est à 4,5 millions, avec 10,4 g d'hémoglobine (VG : 0,78) ; La leucocytose est à 8.800 avec 48 % de polynucléaires neutrophiles, 3 % d'éosinophiles, 36 % de lymphocytes, 9 % de monocytes et 4 % de plasmocytes.
- La vitesse de sédimentation atteint 15 mm à la première heure et 40 mm à la 2ème heure. La protidémie est à 70 g/litre avec 58 % d'albumine, 16 % d'alpha-1-globulines, 10 % d'alpha-2-globulines, 10 % de bêta-globulines, et 16 % de gamma-globulines. La fébrinémie est à 2,7 g/litre.

- Il persiste une discrète protéinurie à 0,3 g/litre.
- L'urographie de contrôle pratiquée ultérieurement s'avère satisfaisante.

3) Le traitement spécifique fut assuré par le Dr Schweisguth (Hôpital de Villejuif) qui décide de faire une irradiation post-opératoire par le cobalt, associée à une chimiothérapie par ENDOXAN et ONCOVIN alternés.

- L'irradiation au cobalt fut faite par deux champs antéro-postérieurs, à la dose de 3 500 rads, au rythme de 250 rads chaque semaine. Commencée le 27 Octobre, l'irradiation fut finie le 29 Novembre 1969.

- La chimiothérapie commencée le 24 Octobre 1969 comporta 0,75 mg d'ONCOVIN (IV), alternés avec 150 mg d'ENDOXAN (I.M). Le traitement ayant été bien toléré, l'enfant est sorti de l'hôpital de Villejuif le 19 Novembre 1969, avec un traitement d'entretien d'ONCOVIN et d'ENDOXAN.

4) L'évolution à distance s'avère tout à fait satisfaisante, et en Novembre 1970, l'enfant avait repris environ 6 kg.

Le 13 Novembre 1970, un contrôle de V.M.A a montré 13 gammas par milligramme de créatinine, les H.V.A étant indosables. Comme on se trouvait à cette époque à 13 mois de l'irradiation et du début de la chimiothérapie, le traitement chimiothérapique fut arrêté.

On a décidé alors de surveiller les V.M.A tous les trois mois, pendant au moins un an.

COMMENTAIRES

Cette observation se singularise par sa séméiologie très particulière, réduite pendant 18 à 24 mois à une simple cachéxie très fébrile sans qu'aucune métastase ne se soit manifestée.

Cette forme fébrile pure semble tout à fait exceptionnelle et mérite donc d'être décrite en tant que forme clinique puisqu'elle est la cause d'une hésitation diagnostique.

Nous allons donc retenir les caractéristiques de cette forme clinique :

1) Il s'agit d'une tumeur abdominale

- cette tumeur ne s'est pas accompagnée de manifestations fonctionnelles (douleurs abdominales ou lombaires ; troubles urinaires ; constipation), mais ces manifestations semblent rares.

- l'examen lors de l'hospitalisation aux Enfants-Malades, après plus de 18 mois d'évolution, a trouvé un abdomen légèrement météorisé, mais n'a pas trouvé de tumeur à la palpation, alors que l'intervention devait trouver peu après une tumeur haute et profonde.

- l'examen radiologique s'est révélé capital dans l'élaboration du diagnostic, puisque c'est lui qui a localisé le déplacement du rein gauche. Par contre, la radiographie de l'abdomen sans préparation n'a pas trouvé de calcifications intra-tumorales, alors que celles-ci sont fréquentes dans les sympathoblastomes (clichés).

L'urographie intraveineuse et l'aortographie ont présenté un très grand intérêt topographique, en montrant le déplacement pyélo-caliciel, et l'étirement des artères polaires supérieures gauches.

- l'examen radiologique de l'estomac et du colon transverse ont confirmé l'existence d'une masse postérieure entraînant un déplacement vers le bas et en avant.

2) Le retentissement du sympathome sur l'état général est banal. La fièvre est fréquente, de même que l'amaigrissement. L'anémie est également souvent intense ; une discrète leucocytose n'est pas rare. Mais dans cette forme clinique, le retentissement sur l'état général est non seulement pendant fort longtemps un signe isolé, mais il est aussi un signe atteignant une intensité considérable :

- l'amaigrissement aboutit à une sorte de cachéxie, il est vrai, tardivement.

- l'anémie semble avoir été notée dès Juillet 1968, 4 mois après les premiers symptômes. Elle devint chronique, puis considérable au bout de 18 mois d'évolution (3 millions d'hématies ; 4,3 grammes d'hémoglobine). L'hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile fut également très précoce dans l'évolution.

- Le syndrome inflammatoire, si intense lors de l'hospitalisation à Paris, fut également très précoce :

- VS entre 50 et 100
- Alpha-2-globulines à 28 %
- Gamma-globulines à 19 %, en Juillet 1968, au bout de 4 mois d'évolution.

- Ce qui caractérise donc cette forme clinique, c'est la grosse altération de l'état général, l'intensité extrême du syndrome inflammatoire ayant duré 18 mois, et très certainement lié à la tumeur.

3) Quoique vue à un stade très évolué, il ne fut pas noté de métastases, notamment hépatique ou osseuse, dont la fréquence est nettement prédominante. On a pu de même éliminer toute métastases sous-cutanées, ganglionnaires (avec contrôle anatomopathologique des prélèvements faits en cours d'intervention) et pulmonaires.

4) Le pronostic de cette forme semble favorable du fait :

- de l'absence de métastase
- de l'exérèse complète
- de la maturation relative de la tumeur

Nous concluons cet exposé par un bref rappel de méthode diagnostique chez un enfant présentant une fièvre chronique (en rapprochant les étiologies propres à l'adulte).

Le terme de fièvre prolongée concerne les états fébriles dépassant trois semaines, mais ce terme introduit implicitement plus encore qu'une notion de temps, une notion de difficulté soit par impuissance thérapeutique, soit parfois, par absence de diagnostic.

- c'est à la reconnaissance de la cause que s'applique l'examen du malade.

- parfois, le seul examen permet de résoudre le problème diagnostique, mais le plus souvent, il oriente seulement les recherches complémentaires.

Nous verrons successivement :

- l'étude clinique de l'enfant fébrile
- l'orientation diagnostique que l'examen clinique peut apporter
- l'ordre et l'apport des enquêtes biologiques
- l'attitude à adopter en cas d'absence d'étiologie.

I - Etude clinique de l'enfant fébrile :

1) On étudie d'abord l'aspect de la phase d'invasion

- Devant un début aigu on évoque :
 - infection à pyogènes
 - affection virale.
- Devant un début progressif, on évoque
 - salmonellose
 - brucellose
 - primo-infection tuberculeuse
- Devant un début insidieux, on évoque
 - tuberculose viscérale

- endocardite lente
- affection maligne

2) Avant tout traitement, on étudie l'aspect de la courbe thermique :

a) si la fièvre est continue (Plateau à 40°, comportant du soir au matin de faibles rémissions) on évoque :

- infection typhoparatyphique
- septicémies aiguës
- typhobacillose
- granulie
- typhus exanthématique
- hémopathies aiguës

b) si la fièvre est rémittente quotidienne, on évoque :

- septicopyohémie
- suppuration profonde
- tuberculose viscérale excavée
- brucellose

c) si la fièvre est intermittente (séquence : frisson, chaleur, température à 40°) on évoque :

- paludisme
- affection canalaire :
 - cholecystite
 - angiocholécystite
 - pyélocystite
 - infection bronchique
- poussée de colibacillémie
- forme pseudo-palustre de la méningococcémie

d) si la fièvre est récurrente, on évoque :

- une spirochétose récurrente à poux ou à tiques.
- une maladie de Hodgkin

- infection récidivante en raison de conditions locales (congénitales ou acquises).

3) On tient compte de l'aspect des signes généraux :

- Frissons ou frissonnements au cours d'une fièvre irrégulière, éveillent l'idée de septicémie ou de septicopyohémie.
- Devant des sueurs abondantes (en dehors d'une défervescence thermique), on évoque :
 - brucellose
 - bouilland
 - tuberculose
 - hyperthyroïose
- L'asthémie fait évoquer :
 - fièvre typho-paratyphique
 - typhus
 - septicémies
 - listériose
 - méningite tuberculeuse
 - méningo-encéphalite virale
 - psittacose
- Amaigrissement rapide et fièvre prolongée font évoquer:
 - tuberculose granulique
 - suppuration profonde
 - néoplasie
 - péri-antérite noueuse
- Une pâleur frappante d'emblée évoque :
 - hémopathie
 - néoplasie
 - bouilland
- Une altération légère de l'état général, coïncidant avec une tolérance de la fièvre, permettant au malade de se livrer à ses

occupations, évoque :

- brucellose
- Hodgkin
- tuberculose viscérale
- mononucléose infectieuse
- infection localisée
- endocardite lente

4) L'étude des signes fonctionnels et des symptômes est aussi intéressante que celle des signes généraux :

Nous citerons rapidement la recherche de :

- Douleurs abdominales, troubles du transit intestinal, selles anormales.
- Nausées, vomissements.
- Douleurs sous-costales droites, urines foncées, sub-ictère.
- Point de côté thoracique, dyspnée, toux, expectoration .
- Eruption cutanée
- Signes muqueux : buccaux, pharyngés, oculaires.
- Algies précordiales
- Douleurs lombaires, troubles mictionnels, cystalgie, urines troubles, hématurie.
- Douleurs pelviennes, pertes, retard de règles.
- Douleurs articulaires, musculaires, rachidiennes, osseuses.
- Prurit
- Epistaxis, gingivorragie, pétéchies
- Crampes dans un mollet, oedème transitoire d'un membre inférieur, cordon douloureux sur une varice
- céphalée, névralgies diverses

- Paresthésie, impotence.
- Troubles psychique, visuel, auditif
- Rhinorrhée purulente, douleur sinusienne, otalgie, odontalgie.

Cette enquête peut être négative, mais le plus souvent, elle fournit des éléments intéressants pour la compréhension de la maladie.

5) Antécédents : La recherche des commémoratifs est capitale.

- dépistage d'un point de départ infectieux (angine, staphylococcie cutanée, pyodermite, infection urinaire, infection génitale post partum ou post abortum, abcès dentaire, otorrhée, plaie cutanée, gelure, brûlure).
- la porte d'entrée peut encore être une méthode d'investigation ou de traitement (cathétérisme, perfusion, endoscopie, trachéotomie, dialyse péritonéale, intervention chirurgicale).
- la consommation de certains produits a une valeur d'orientation :
 - fruits de mer (fièvre typhoïde)
 - lait cru, fromage frais de chèvre (Mélitococcie)
 - bains de rivière, camping récent, habitat fréquenté par les nuréolés (leptospirose).
- découverte d'une altération de l'état général ayant précédé de plusieurs semaines au moins l'installation de la fièvre, attire l'attention sur la tuberculose, voire une affection de nature maligne.
- parmi les antécédents lointains, la découverte de certains faits amène à rechercher si la fièvre ne peut pas être reliée au passé pathologique du malade :
 - affection exotique (paludisme, amibiase)
 - maladie de Bouilland
 - affections organiques (cardiopathie valvulaire, lithiase rénale, lithiase biliaire).

- accidents thrombotiques
- manifestations allergiques

- Il convient aussi d'être renseigné sur les vaccinations reçues (B.C.G. etc...), sur les réponses antérieures des tests tuberculini-ques.

6) L'examen clinique d'un fiévreux ne peut se dispenser d'être complet.

Comme particularités, nous noterons :

- qu'une langue propre est un élément différentiel de fièvre tuberculeuse.

- le pouls est accéléré par l'hyperthermie. Une accélération moindre évoque une fièvre typhoïde, une tachycardie excessive s'observe dans les septicémies sévères et la gramélie.

- un collapsus secondaire à une ascension thermique brusque, avec frisson, évoque un choc toxi-infectieux, où un germe négatif a toute chance d'être en cause ; en milieu tropical, un paludisme perniciosus doit être évoqué. Une brusque chute tensionnelle, sans cause déclenchante apparente au cours d'une pyrécie tendue, suggère un collapsus typhique, souvent favorisé par des désordres hydroélectrolytiques.

Tous les organes et appareils sont explorés successivement.

II - L'orientation diagnostique peut résulter en partie de l'examen clinique.

Au terme de ce dernier, on doit évoquer successivement :

- une infection
- une parasitose
- une affection maligne
- une maladie inflammatoire
- puis d'autres causes diverses, rares.

1) Les infections sont la cause largement dominante à tous

les âges :

A) On recherche d'abord une infection localisée :

- les viroses n'occasionnent que très rarement une fièvre prolongée. (se méfier pourtant d'un syndrome mononucléosique ou d'une hépatite virale).

- le dépistage d'un foyer suppuré profond, surtout si le malade a été inondé d'antibiotiques empêchant l'expression d'une symptomatologie locale, peut être très difficile. On attache dans ces cas de l'importance :

- aux conditions d'apparition de la fièvre
- à l'existence d'un point douloureux précis, aux examens répétés.

- à la tenacité de la fièvre, mal influencée par les antibiotiques, avec accès pseudo-palustre, forte leucocytose avec polynucléose et cachéxie rapide.

Ce foyer de suppuration peut être sous-phrénique, iliaque, pelvien, lombaire (phlegmon périnéphrétique, pyonéphrose, voire viscéral (foie, rate, poumons, cerveau), ou osseux, suppuration hépatobiliaire (lithiase camouflée du cholédoque), salpingite chronique, rétention placentaire.

- on recherchera l'étroite zone de rigidité sur une coupole diaphragmatique, dûe à un abcès amibien du foie.

- de même, l'image d'empreinte sur le bas fond coecal d'un abcès appendiculaire.

- ou le refoulement gastrique témoignant d'un abcès du foie, de la suppuration de l'arrière cavité des épiploons, ou d'un foyer rétropéritonéal.

Puis...

B) Les septicémies :

- donnent une fièvre élevée, irrégulière, oscillante avec clochers. Parfois, la fièvre est en plateau, mais moins régulière que dans une fièvre typhoïde.

- l'état général est sévèrement atteint avec signes nerveux, digestifs, et accélération de la tension et du pouls.

C) Endocardites bactériennes

D) Salmonelloses où deux signes donnent une certitude clinique :

- les ulcérations vélo-palatines de Duguet
- les taches rosées lenticulaires

Les circonstances étiologiques de la maladie sont d'un grand secours : épidémie, soins à un typhique, ingestion de coquillage.

E) brucelloses :

- le tracé thermique ondulent est très suggestif, mais d'autres aspects se rencontrent : rémittente, continue, pseudo-palustre, petite fièvre tenace.

- l'intrademo-réaction chez une personne journellement exposée à la source brucellienne, ne témoigne pas forcément de l'actualité de l'infection.

F) Tuberculose :

- il est souvent apparu (Pr Bastin) que lorsque la suspicion de tuberculose aiguë était forte, et que nous n'avions ni signe radiologique, ni localisation au fond d'oeil, ni atteinte méningée, de faire le diagnostic par l'étude histologique d'une biopsie hépatique.

- l'expression focale de la tuberculose viscérale est souvent tardive. Elle se résume pendant un temps à un état fébrile prolongé avec long déclin.

- une fièvre au long cours peut mettre à l'épreuve pendant des semaines, la sagacité des médecins, avant que n'explose une miliaire aiguë.

- en faveur d'une tuberculose plaide la tolérance habituelle de la fièvre, avec amaigrissement lent.

II) Une parasitose

Les étiologies fébriles parasitaires que le praticien est amené à reconnaître en France sont :

- le paludisme
- l'hépatite suppurative amibienne
- la distomatose
- la toxoplasmose acquise
- rarement le Kala -Azar
- le kyste hydatique du foie
- les infections par levure

Mais il existe des parasitoses d'importation, outre le paludisme :

- schistosomiase intestinale
- trypanosomiase africaine
- filariose lymphatique

1) On doit surtout se méfier de l'hépatite amibienne

- Il existe des terres d'élection de l'amibiase, et tout état fébrile survenant chez un sujet y ayant séjourné, même très peu de temps, doit faire discuter une complication de l'amibiase, et plus spécialement une complication hépatique.

2) Paludisme

- toute fièvre intermittente suggère le paludisme.

Le diagnostic est quasi certain, si les accès se répètent à intervalles réguliers, (tierce) et si l'on constate une rate palpable.

- le diagnostic est hésitant s'il s'agit d'accès isolés ou irrégulièrement espacés, ou quotidiens (double tierce).

- le diagnostic s'égare volontiers si la fièvre est continue ou rémittente, associée à des troubles digestifs et à des céphalées, ainsi qu'on l'observe dans le paludisme d'invasion où la splénomégalie fait habituellement défaut.

- la notion de séjour dans une zone d'endémie palustre, même datant de quelques mois est dans tous les cas un élément majeur d'orientation, même si le malade a suivi une chimioprophylaxie.

- il faut éliminer les causes d'accès pseudo-palustres :

- atteinte hépato-biliaire
- infection urinaire
- localisation lympho-réticulaire
- Leishmanie
- Kala-Azar

3) Distomatose hépatique :

- Le diagnostic est orienté par :

- l'hyperéosinophilie
- la fièvre, tantôt aux environs de 39°, tantôt plus basse, mais avec brusques accès à 40°.

- altération de l'état général
- hépatomégalie, douleur de l'hypocondre droit

- La fièvre s'étant progressivement au bout de 3 à 4 mois, après quoi apparaissent les accès d'angiocholite.

4) Kala-Azar :

Le diagnostic est fait par la mise en évidence de Leishmanies libres ou intrahistiocytaires sur le myélogramme. Il est rare que cet examen soit négatif, le parasite doit alors être recherché sur le splénogramme.

5) Kyste hydatique du foie (infecté par fissuration dans les voies biliaires).

- il peut être longtemps ignoré en l'absence d'hépatomégalie.

- grande valeur de la découverte radiologique de calcifications de l'aire hépatique.

6) Dans le filariose lymphatique. La fièvre est élevée,

récidivante, rythmée par des accès de lymphagite récurrente. Eosinophilie.

III) Une affection maligne :

La fièvre est avec une grande fréquence l'expression initiale d'une affection maligne, et cette éventualité est immédiatement redoutée lorsqu'une étiologie infectieuse ou parasitaire ne s'impose pas rapidement :

Parmi les causes possible :

- leucose aiguë

- maladie de Hodgkin (ou lymphoréticulose voisine) : à la différence de ce qu'on observe dans la militococcie, les poussées thermiques sont d'autant plus élevées, et plus longues que la maladie avance en âge. La fièvre Hodgkinienne isolée peut être également continue, élevée ou modérée. L'association d'un Prurit, rare à vrai dire, a une grande valeur d'orientation. De même, l'aspect général relativement satisfaisant du malade retient l'attention. Le diagnostic clinique reste cependant hésitant jusqu'à la découverte d'une adénopathie ou d'une splénomégalie, voire d'un hippocratisme digital suggérant une localisation médiastinale.

- l'hypothèse d'un néoplasme fébrile entre toujours en discussion lorsque chez un adulte, ou un sujet âgé, une fièvre se prolonge sans explication. Comme principaux éléments de présomption, on retient : l'installation progressive de la fièvre, son allure irrégulière, sa résistance aux antibactériens, le déclin régulier de l'état général du malade. Beaucoup de cancers non infectés sont fébriles, par nécrobiose. Les cancers infectés en cause sont les cancers ouverts : des bronches, du colon, du corps utérin, de la vessie, des voies biliaires. L'essentiel est de porter le diagnostic de cancer, le traitement de la surinfection vient ensuite, avec ou sans geste chirurgical.

IV) Maladies inflammatoires :

La fièvre peut encore trouver son explication dans une maladie inflammatoire.

1) Maladie de Bouilland :

- l'incertitude clinique est habituelle tant que ne s'ajoute pas un élément réellement évocateur : manifestations articulaires ou cutanées, atteinte cardiaque.

- la polyarthrite qui caractérise cette affection est à distinguer chez l'adulte des autres polyarthrites fébriles : formes à début aigu de la polyarthrite rhumatoïde, connectivites, goutte polyarticulaire aiguë.

2) Les collagénoses sont des affections relativement peu fréquentes, et à ce titre, ne sont évoquées qu'une fois éliminées les causes communes de pyrexie. Cette attitude n'est plus de mise lorsque des signes associés à la fièvre autorisent à y songer :

- pour la maladie lupique : Erythème du visage, signes articulaires, myalgies, splénomégalie, atteinte séreuse isolée, purpura, néphropathie glomérulaire.

- pour la périartérite noueuse : altération rapide de l'état général, multinévrite, nodules sous-cutanés, lésions cutanées nécrotiques, atteinte rénale très évolutive.

- les dermatomyosites : ont une symptomatologie musculaire et cutanée.

- la sclérodermie a une infiltration cutanée qui permet une identification clinique aisée de la fièvre.

- Dans la maladie de Horton, on trouve :

- des algies céphaliques et faciales diverses

- des douleurs articulaires électivement aux racines

des membres.

- des signes de thrombose inflammatoire des artères temporales.

Cette affection est responsable de fièvre prolongée chez les sujets âgés.

- la maladie périodique est soupçonnée sur :
 - la répétition d'accès fébriles
 - les arthralgies
 - les douleurs abdominales remontant à l'enfance,
- chez des sujets méditerranéens israélites.

3) La clinique permet encore d'identifier derrière une fièvre, une maladie inflammatoire localisée (thyroïdite, péricardite primitive autonome, hépatite chronique active), ou de soupçonner une maladie de Crohn, une diverticulite dont la certitude est du domaine de la radiologie.

V) Causes diverses :

1) Maladie thrombo-embolique :

On doit soupçonner la maladie thrombo-embolique devant une fièvre chez un cardiaque fébrile et une arythmie complète.

En l'absence de signes jambiers de phlébothrombose, quelques incidents doivent retenir l'attention : point de côté fugace, épisode dyspnéique passager.... mais ils peuvent manquer.

La certitude n'est souvent fournie que par le résultat du traitement d'épreuve par un anticoagulant.

2) Le diagnostic de fièvre thyroïdienne se fait devant :

- une petite fièvre aux environs de 38°, avec amaigrissement, sueurs, conservation de l'appétit.
- découverte d'autres signes d'hyperthyroïdisme

3) Fièvre neurotonique :

chez un sujet jeune, le plus souvent du sexe féminin, se disant fatigué, non amaigri, sans signe objectif à l'examen.

4) La responsabilité d'une thérapeutique est envisagée lorsqu'une fièvre se prolonge ou apparaît sans explication chez un malade traité. Sont à évoquer :

a) une sensibilité médicamenteuse : (pénicilline, sulfamides, barbituriques, hydantoïnes). Cette sensibilisation est facilement

reconnue si coexistent des manifestations cutanées d'intolérance susceptible d'égarer lorsque la fièvre est isolée et dont la seule suspension thérapeutique, si elle est possible, apporte la preuve.

b) Inoculation septique, du fait d'une infection (intra-articulaire, intra-musculaire, ou par cathéter intra-veineux).

A côté de germes banaux, une candidose généralisée peut être en cause (notamment s'il s'agit d'une affection sévère traitée par antibiotiques, corticoïdes, ou encore antimétaboliques au long cours).

Il peut s'agir aussi d'une complication tuberculeuse si la fièvre se développe au cours d'une corticothérapie prolongée.

III - L'ordre et l'apport des enquêtes biologiques :

En l'absence de fil directeur, l'exploration paraclinique doit se poursuivre par étapes jusqu'à la découverte d'une étiologie. La progression des examens est généralement la suivante.

A) La première étape comporte des examens d'obtention facile

- hémogramme
- vitesse de sédimentation
- hémoculture aérobie-anaérobie
- autres prélèvements à fin bactériologique
- recherche d'anticorps sériques.
- intrademo-réaction

1) On commence toujours par :

- un test tuberculinique : sa négativité ou sa faible positivité n'exclut pas une tuberculose grave ; elle est un élément d'orientation de la sarcoïdose et de la maladie de Hodgkin.

- la radiographie du thorax

- un électrocardiogramme systématique permet parfois de découvrir un tracé de péricardite, un PR allongé orientant vers une maladie de Bouilland.

- recherche d'une infection O.R.L.

2) Les résultats de l'hémogramme ont une grande valeur d'orientation :

- une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile dirige sur :
 - une infection septicémique ou à germes banaux.
 - une maladie inflammatoire
 - une tuberculose viscérale
 - un néoplasme
 - si elle est élevée, on pense à une suppuration profonde.
- une leuconeutropénie oriente vers :
 - salmonellose
 - brucellose
 - virose
 - paludisme
 - maladie lupique
- une leucocytose normale s'accorde avec l'hypothèse de granulée.
- l'hyperéosinophilie est une précieuse indication:
 - a) forte, entre 10 et 40 %, elle éveille tout de suite une parasitose et sous nos climats essentiellement une distomatose. Elle fait aussi penser à un cancer, une périartérite noueuse, un syndrome de Löffler.
 - b) modérée : entre 3 et 10 %, elle peut suggérer :
 - une maladie de Hodgkin (hyperleucocytose ou leucopénie).
 - une toxoplasmose (leucopénie)
- l'hémogramme peut enfin découvrir un élément spécifique : (leucose aiguë, mononucléose infectieuse).

- une anémie franche évoque une hémopathie, un cancer ou une suppuration profonde.

Si cette anémie est un élément de pencytopenie, on pense à une cryptoleucose, à un lymphome splénique, à un lupus érythémateux disséminé.

- une polyglobulie attire l'attention sur le cancer du rein.

3) Etude de la vitesse de sédimentation

- de très fortes accélérations s'observent dans la maladie de Bouilland, les connectivités, les collagénoses, les cancers du rein.
- elle est peu accélérée dans les salmonelloses.

4) L'hémoculture aérobie-anaérobie

- de préférence lors des accès thermiques
- positive, sa valeur sémiologique est absolue
- négative, elle ne permet pas d'éliminer formellement un état septicémique. La positivité est irrégulière à partir du 8ème jour dans la fièvre typhoïde. Les décharges microbiennes dans la circulation sont souvent discontinues dans les septicémies à germes coliformes. La croissance de brucelles peut être longue. Les leptospires exigent des milieux spéciaux au sérum de lapin.

5) Les autres prélèvements à fin bactériologique

(urines, selles, expectoration, L.C.R, exsudats pathologiques, éléments cutanés).

6) La recherche d'anticorps sériques :

- exige que la maladie dure depuis quelques temps (10 jours en moyenne). Au reste, la positivité des séro-diagnostic n'a de valeur qu'à partir d'un certain taux. Cette positivité peut être atténuée ou retardée par un traitement antibiotique.

- Comme cause d'erreur il existe des coagglutinines

et c'est finalement l'augmentation progressive du taux d'agglutination à des examens successifs qui emporte la conviction.

B) Au terme de cette première série d'investigations :

- a défaut d'arguments étiologiques, positifs.
- ou à défaut de fil conducteur seront demandés :
 - 1 - d'autres examens sérologiques d'infection
 - 2 - des recherches parasitaires
 - 3 - une électrophorèse et une immunoélectrophorèse
 - 4 - une recherche de cellule L.E. et d'anticorps antinucléaires.
 - 5 - une ponction sternale

1) Comme séro-diagnostics signalons :

- les rickettsioses
- réaction de déviation du complément pour ornithose ou psittacose.
- anticorps sériques viraux
- réaction de Paul et Bunnell
- avant d'évoquer une syphilis secondaire fébrile, il faut penser à une sérologie faussement positive, au cours d'états fébriles (paludisme, Kala-Azar, trypanosomiase, sarcoidose, maladie lupique, endocardite maligne, tumeurs malignes).

2) c'est la découverte du parasite qui affirme la maladie correspondante :

- découverte dans le sang pour : paludisme, filariose, trypanosomiase.
- découverte dans les selles pour : amibes, douves, ascaris, bilharzie.
- découverte dans la bile pour le distomatose.

Mais à défaut de preuve directe, la positivité de diverses réactions sérologiques est d'une grande valeur diagnostique.

3) Parmi les résultats des protidogrammes électrophorétiques, certaines données n'ont qu'une valeur d'orientation :

- une hyper-alpha-2-globulinémie, coïncidant généralement avec une hyperfibrinémie, pousse à rechercher : une infection, une maladie inflammatoire, une néoplasie.

- une hypergammaglobulinémie fait penser à une affection auto-immune, à un processus hépatique sclérogène, souvent fébrile, à certaines parasitoses (trypanosomiase, Leishmaniose viscérale), et si elle est monoclonale à une dysglobulinémie.

- une hyper-alpha-2 et gamma-globulinémie associées, peut être le fait d'une infection ancienne, d'une maladie inflammatoire ou d'une maladie de Hodgkin.

4) Les explorations fonctionnelles sont parfois d'un appoint précieux :

- l'atteinte rénale évoque : une endocardite d'Osler, une maladie Lupique, une périartérite noueuse.

- une élévation importante des transaminases, oriente vers une virose hépatique, dont la preuve peut être fournie par la recherche de l'antigène australien.

- hyperamylasémie et hyperglycémie provoquée anormale font envisager une affection pancréatique et permettent d'y rapporter un état fébrile avec signes cutanés et articulaires évoquant un syndrome de WEBER-CHRISTIAN.

C) Si rien de positif n'est découvert à ce stade déjà avancé, des explorations, les derniers espoirs résident dans les explorations radiologiques abdominales et des examens spéciaux.

1) Examen radiologique :

1) l'abdomen sans préparation révèle parfois une anomalie :

- lithiase biliaire ou urinaire
- splénomégalie, gros rein, limite imprécise du bord externe du psoas orientant vers un phlegmon ou une tumeur péri-néphrétique.

- abaissement de l'ombre rénale du rein

2) Les radiographies viscérales peuvent montrer :

- des signes évocateurs d'un obstacle à l'excrétion urinaire, ou une déformation pyélocalicielle suggestive de tumeur ou d'infection chronique.

- une vésicule exclue ou des voies biliaires dilatées.

- une altération tumorale ou inflammatoire de la paroi colique ; une iléité de Chrohn, une tumeur gastrique.

3) Parfois, on ne trouve que des signes de compression faisant envisager l'hypertrophie pathologique d'un organe de voisinage. Artériographie, splénoportographie, cavographie, sont alors susceptibles de fournir des précisions. La lymphographie abdominale est seule capable d'affirmer des adénopathies profondes rétropéritonéales isolées.

II) La scintigraphie isotopique complète l'inventaire de tout organe cliniquement ou radiologiquement suspect (abcès ? ; tumeur ?).

III) L'endoscopie peut être d'un effort précieux (laparoscopie, coelioscopie,).

IV) L'examen cytologique et histologique d'un nodule, d'un ganglion, d'un organe, est capable de certifier précocement une hémopathie, une réticulopathie, une néoplasie, une tuberculose.

Malgré toutes ces investigations des états fébriles prolongés restent sans étiquette, et pour beaucoup d'auteurs, il est rare que si les investigations ont été bien conduites, leur répétition apporte secondairement

la clé du diagnostic. Il semble que si, malgré un bilan négatif, une affection maligne profonde demeure suspecte, une laparotomie exploratrice puisse être indiqué.

CONCLUSIONS

Nous venons de décrire une forme fébrile pure de sympathoblastome. L'analyse de plusieurs séries montre le caractère tout à fait exceptionnel de cette forme clinique.

Devant un tableau clinique associant un état fébrile prolongé et une cachexie, après avoir discuté une suppuration profonde, une hémopathie maligne, une maladie périodique, une affection parasitaire etc... il faut évoquer un sympathome.

La confirmation du diagnostic est apportée par le dosage des VMA et HVA, et la localisation par une analyse radiologique complète, où l'artériographie se révèle être un moyen très précieux.

B I B L I O G R A P H I E

- R. BASTIN : Le Praticien et les fièvres prolongées. RP, Tome XXI, N° 28, p 4 225.
- A. DOMART : Les fièvres d'origine thérapeutiques. RP, Tome XXI, N° 28, p 4 217.
- A.J. CIURANA et L. BERTRAND : Les fièvres infectieuses et parasitaires. RP, Tome XXI, N° 28, p 4 203.
- M. MORIN et M. VALLEREAU de MOULLIAC : sémiologie et diagnostic d'une maladie fébrile. RP, Tome XXI, N° 28, p 4 179.
- R. MALLET et J.C. THIEFFRY : Les fièvres prolongées de l'enfant et du nourrisson. RP, Tome XXI, N° 29, p 4 387.
- Y TERNON : Les sympathomes chez l'enfant et le nourrisson. E.M.C., Pédiatrie. 4 100. E-50, p 1.
- J.G. STELLA, O. SCHWEISGUTH, M. SCHLIENGER : NEUROBLASTOMA
A study of 144 cases treated in the institut GUSTAVE-ROUSSY over a
period of 7 years. The american Journal of roentgenologie. Radium Thera-
py and Nuclear Medecine. Vol. CVIII, N° 2, 1970.
- O. SCHWEISGUTH : Excretion of Catecholamine Metabolites in urine of
Neuroblastoma patients. Journal of Pédiatric Surgery. Vol. 3, N° 1,
1968, p 118.
- C. BOHUON : Données actuelles sur la biochimie des Neuroblastomes.
Annales de Biologie Clinique, 1965, N° 5-6.
- J. CAFFEY : Neuroblastoma in Pédiatric X- Ray Diagnosis.

BOHUON C. Données actuelles sur la biochimie des neuroblastomes. *Annales de biochimie clinique*. Paris, 1965- N° 5-6, p 779-789.

BOHUON C. Données récentes sur la biochimie des neuroblastomes. *Revue Française et Etudes Cliniques et Biologiques*. 1964, N° 2, p 165-169.

BOZEK J. et ZAORSKA B. Diagnostic and treatment of sympathetic neuroblastoma in children. *Pédiatria POLSKA, Wazsgawa*. 1966, N° 7, p 797-803.

CHRISTIAENS L. Les sympathomes de l'enfant, à propos de 12 observations. *Pédiatrie de Lyon*. 1964, N° 2, p 250-259.

ORSINI A. Les débuts trompeurs des sympathoblastomes. *Pédiatrie de Lyon*. 1966, N° 6, p 714-715.

GASQUET C. La lymphographie dans les sympathomes de l'enfant. *Semaines des Hôpitaux de Paris. Annales de radiologie*. 1967, N° 7-8, p 501-512.

HAMILTON J.P., KOOP C.E. Ganglioneuromias in children. In *Surgery, Gynecology and obstetrics*, Chicago. N° 4, October, p 803-812.

KOOP C.E. et HERNANDEZ J.R. Neuroblastoma : Experience with 100 cases in children. in *Surgery, St Louis*. 1964, N° 4, p 726-733.

LEWIN R.W. Neuroblastoma en los Ninos-Estudio de los casos ocurridos durante el decenio 1950-1960 in el Montreal Children's Hospital. *Revista de la Asociacion Médica Argentina, Buenos Aires*. 1966, N° 7, p 326-329.

TERNON Y. Les sympathomes. *Revue du Praticien*. 1962, N° 24.

BOURREAU et VIALATTE. Le neuroblastome à développement pelvien exclusif du nouveau-né. *J.P.P.* : 1970, p 27-37.

CARTON M. et COMBES P.F. Le sympathoblastome de l'enfant (Pronostic et indications thérapeutiques). *Revue de médecine de Toulouse*. 1969, N° 6, p 517-527. *Journal of Pediatric Surgery*. 1968, N° 1, p 103-194.

FORTNER J., NICRASTI A., MURPHY M.L. Neuroblastoma : natural history and results of trating 133 cases. *Annals of Surgery*. Philadelphia. 1968, N ° 1.

GITLOW S.E. Diagnosis of Neuroblastoma by qualitative and quantitative determination of catecholamine metabolites in urine. in Cancer. Philadelphie. 1970, N° 6, p 1377-1383.

JAMES A.E. Abdominal mass in a child. in Jama, Chicago. 1969, N° 3, p 536-538.

LEMERLES J. Les tumeurs solides de l'enfant. R.P., 1970, N° 27, p 4273-4283.

VIRENQUE J. et GAUBERT J. Remarques à propos de 15 observations de sympathoblastomes chez l'enfant. Semaines des Hôpitaux. Annales de Chirurgie. 1964, N° 23-24, p 1390-1401.

BAMBERGER J. et SCHWEISGUTH O. Les sympathomes de l'enfant . in Médecine Infantile. Paris, 1960, N° 7, p 11-18.

CABANE F., KUENTZ M. et COUDERC P. A propos des sympathomes embryonnaires chez l'enfant (Etude de 7 cas de localisations rétropéritonéales et médiastinales). Semaines des Hôpitaux. Archives d'anatomie pathologique. 1961, N° 1, p A66-A71.

SALMON M. A propos des tumeurs rétropéritonéales et sous-péritonéales de l'enfant. Les sympathomes abdomino pelviens. in Annales de Chirurgie Infantile. Paris. 1960, N° 1, Juin. p 29-52.

VU LE PRÉSIDENT DE THÈSE

PI R. MANDE

VU LE DOYEN DE LA FACULTÉ

H. JEROME

Vu le Permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

